

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
19 février 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/014928 A3(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07H 15/18, C07F 7/18, C07K 9/00, A61K
31/70, 31/35, A61P 35/00, 31/12, 3/08(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002330

(22) Date de dépôt international : 23 juillet 2003 (23.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/09627 25 juillet 2002 (25.07.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE ROUEN (INSA) [FR/FR]; Place Emile Blondel - B.P.8, F-76130 Mont Saint Aignan (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : QUIRION, Jean-Charles [FR/FR]; 194 rue de Monfort, 27130 Bourg-Achard (FR). PANNECOUCKE, Xavier [FR/FR]; 32 rue du Vallon, 76150 Maromme (FR). D'HOOGE François [FR/FR]; 14 rue Jacques Boutrolles, appartement 139, 76130 Mont Saint Aignan (FR). MARCOTTE,

Stéphane [FR/FR]; 218 route d'Argueil, 76750 Bucy (FR). CASTELOT - DELIENCOURT - GODEFROY, Géraldine [FR/FR]; 22 rue Eugène Renault, 94700 Maisons Alfort (FR). JUBAULT, Philippe [FR/FR]; 89, allée de la Mare Sangsue, F-76160 Preaux (FR). GOUGE, Vanessa [FR/FR]; 2, rue Amédée Méreaux, F-76000 Rouen (FR).

(74) Mandataire : DE SAINT PALAIS, Arnaud; Cabinet Moutard, 35, rue de la paroisse, F-78000 Versailles (FR).

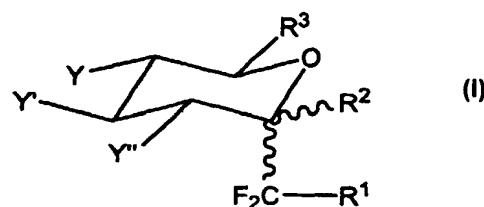
(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL DIFLUORINATED GEM COMPOUNDS, PREPARATION METHODS THEREOF AND APPLICATIONS OF SAME

(54) Titre : NOUVEAUX COMPOSÉS GEM DIFLUORES, LEURS PROCÉDÉS DE PRÉPARATION ET LEURS APPLICATIONS



(57) Abstract: The invention relates to a difluorinated gem compound having formula (I) wherein R¹ is a group comprising an alkyl chain that is substituted by at least one amine, amide or acid function, R² is a hydrogen atom H or a free or protected alcohol function, R³ is group H, CH₃, CH₂OH, CH₂-OGP wherein GP is a protecting group such as an alkyl, benzyl (Bn), trimethylsilyl (TMS), tert-butyldimethylsilyl (TBDMS), tert-butyldiphenylsilyl (TBDPS), acetate (Ac) group, etc. and Y, Y', Y'' are independent groups wherein Y, Y', Y'' = H, OR, N₃, NR'R, SR', etc. with R = H, Bn, Ac, TMS, TBDMS, TBDPS, etc., R', R'' = H, alkyl, allyl, Bn, tosylate (Ts), C(=O)-alkyl, C(=O)-Bn, etc., R' = H, alkyl, Ac. The invention applies in particular to the use of said compound for the preparation of antitumoral, antiviral, hypoglycaemic and anti-inflammatory medicaments and compounds for immunology and cosmetology or glycopeptide analogues of antifreeze molecules.

etc., R', R'' = H, alkyl, allyl, Bn, tosylate (Ts), C(=O)-alkyl, C(=O)-Bn, etc., R' = H, alkyl, Ac. The invention applies in particular to the use of said compound for the preparation of antitumoral, antiviral, hypoglycaemic and anti-inflammatory medicaments and compounds for immunology and cosmetology or glycopeptide analogues of antifreeze molecules.

(57) Abrégé : Le produit selon l'invention concerne un composé gem difluoré de formule (I) où R₁ est un groupement comportant une chaîne alkyle substituée par au moins une fonction amine, amide ou acide, R₂ est un atome d'hydrogène H ou une fonction alcool libre ou protégée, R₃ est un groupement H, CH₃, CH₂OH, CH₂-OGP où GP est un groupe protecteur tel qu'un groupe alkyle, benzyle (Bn), triméthylsilyle (TMS), tert-butyldiméthylsilyle (TBDMS), tert-butyldiphénylesilyle (TBDPS), acétate (Ac)..., Y, Y', Y'' sont des groupes indépendants où Y, Y', Y'' = H, OR, N₃, NR'R'', SR''... avec R = H, Bn, Ac, TMS, TBDMS, TBDPS,..., R', R'' = H, alkyl, allyl, Bn, tosylate (Ts), C(=O)-alkyl, C(=O)-Bn,..., R'' = H, alkyl, Ac. Elle s'applique notamment à l'utilisation dudit composé pour la préparation de médicaments antitumoraux, antiviraux, hypoglycémiants, anti-inflammatoires et de composés pour l'immunologie, pour la cosmétologie, ou encore d'analogues glycopeptidiques de molécules antigénes.

WO 2004/014928 A3

**Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**

- *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

Publiée :

- *avec rapport de recherche internationale*
- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises*

(88) Date de publication du rapport de recherche

internationale: 1 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/13/02330

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07H15/18	C07F7/18	C07K9/00	A61K31/70	A61K31/35
	A61P35/00	A61P31/12	A61P3/08		

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07H C07F C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MARCOTTE, S. ET AL: "Synthesis of new.alpha.- and.beta.-gem-difluoromethylene C-glycosides i the galactose and glucose series" TETRAHEDRON LETTERS (2001), 42(34), 5879-5882, XP004295947 page 5879: formules 1 et 2; page 5879, column 2, paragraph 1 ---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1,3, 12-19

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 2004

Date of mailing of the international search report

23/02/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FW03/02330

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BERBER, HATICE ET AL: "Part 12: Mixed organofluorine - organosilicon chemistry. Reactions of difluoroenoxy silanes with glycosyl donors: synthesis of difluoro-C-glycosides and difluoro-C-disaccharides" CHEMISTRY--A EUROPEAN JOURNAL (2001), 7(4), 903-909, XP002237146 page 905: composé 9; Scheme 1: produits; Scheme 3: produits; composés 6,10a,10b,10c ----	1,4, 10-19
A	WO 99 24449 A (COUSINS RICHARD PETER ;CHARLES ;COX BRIAN (GB); GLAXO GROUP LTD (GB) 20 May 1999 (1999-05-20) revendication 3; page 25, lignes 25-26; page 26, lignes 12-17; page 26, lignes 33-34; page 30, lignes 4-5; page 32, lignes 28-29; page 7, ligne 13 - page 10, ligne 20 ----	1,4, 10-19
A	WO 94 03480 A (ROBINSON RALPH PELTON ;PFIZER (US)) 17 February 1994 (1994-02-17) page 4, lignes 5-20 ----	1,4, 10-19
A	EP 0 354 323 A (AMERICAN CYANAMID CO) 14 February 1990 (1990-02-14) pages 22-23: composés 64-71; page 26: composés 81-84; page 3: lignes 1-5; revendications 8-12 ----	1,4, 10-19
A	WO 01 27099 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 19 April 2001 (2001-04-19) page 12, lignes 13-14; page 13, lignes 2-4; revendication 26 -----	1,4, 10-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR 03/02330

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9924449	A 20-05-1999	AU 2048399 A	BR 9813976 A	CA 2309200 A1	31-05-1999 26-09-2000 20-05-1999
		CN 1285843 T	EE 200000285 A	WO 9924449 A2	28-02-2001 15-08-2001 20-05-1999
		EP 1030857 A2	HR 20000275 A1	EP 1030857 A2	30-08-2000 31-12-2000
		HU 0004082 A2	JP 2001522857 T	JP 2001522857 T	28-04-2001 20-11-2001
		NO 20002361 A	NO 20002361 A	NO 20002361 A	05-07-2000
		PL 340921 A1	PL 340921 A1	PL 340921 A1	12-03-2001
		SK 6722000 A3	SK 6722000 A3	SK 6722000 A3	18-01-2001
		TR 200002131 T2	TR 200002131 T2	TR 200002131 T2	22-01-2001
		US 6455510 B1	US 6455510 B1	US 6455510 B1	24-09-2002
		ZA 9810125 A	ZA 9810125 A	ZA 9810125 A	05-05-2000
-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO 9403480	A 17-02-1994	AT 167872 T	CA 2139854 A1	DE 69319432 D1	15-07-1998 17-02-1994 06-08-1998
		DE 69319432 T2	DK 654041 T3	DE 69319432 T2	29-10-1998 26-10-1998
		DK 654041 T3	EP 0654041 A1	DK 654041 T3	24-05-1995
		EP 0654041 A1	ES 2117133 T3	EP 0654041 A1	01-08-1998
		ES 2117133 T3	FI 933424 A	ES 2117133 T3	01-02-1994
		FI 933424 A	JP 7504686 T	FI 933424 A	25-05-1995
		JP 7504686 T	JP 2602181 B2	JP 7504686 T	23-04-1997
		JP 2602181 B2	WO 9403480 A1	JP 2602181 B2	17-02-1994
		WO 9403480 A1	US 5739279 A	WO 9403480 A1	14-04-1998
-----	-----	-----	-----	-----	-----
EP 0354323	A 14-02-1990	EP 0354323 A2	JP 2124896 A	US 4968790 A	14-02-1990 14-05-1990 06-11-1990
-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO 0127099	A 19-04-2001	AU 7685600 A	BR 0014869 A	CA 2385732 A1	23-04-2001 25-06-2002 19-04-2001
		CN 1379769 T	CZ 20021037 A3	CN 1379769 T	13-11-2002 11-09-2002
		CZ 20021037 A3	EP 1220849 A2	CZ 20021037 A3	10-07-2002
		EP 1220849 A2	HU 0203746 A2	EP 1220849 A2	28-03-2003
		HU 0203746 A2	WO 0127099 A2	HU 0203746 A2	19-04-2001
		WO 0127099 A2	JP 2003511445 T	WO 0127099 A2	19-04-2001 25-03-2003
		JP 2003511445 T	NO 20021736 A	JP 2003511445 T	12-04-2002
		NO 20021736 A	TR 200201032 T2	NO 20021736 A	21-08-2002
		TR 200201032 T2	US 6583174 B1	TR 200201032 T2	24-06-2003
		US 6583174 B1	ZA 200202312 A	US 6583174 B1	14-10-2002
-----	-----	-----	-----	-----	-----

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR/03/02330

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07H15/18 C07F7/18 C07K9/00 A61K31/70 A61K31/35
A61P35/00 A61P31/12 A61P3/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07H C07F C07K A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>MARCOTTE, S. ET AL: "Synthesis of new.alpha.- and.beta.-gem-difluoromethylene C-glycosides in the galactose and glucose series" TETRAHEDRON LETTERS (2001), 42(34), 5879-5882, XP004295947 page 5879: formules 1 et 2; page 5879, colonne 2, alinéa 1 --- -/-</p>	1, 3, 12-19

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 février 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/02/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fitz, W

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/02330

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BERBER, HATICE ET AL: "Part 12: Mixed organofluorine - organosilicon chemistry. Reactions of difluoroenoxy silanes with glycosyl donors: synthesis of difluoro-C-glycosides and difluoro-C-disaccharides" CHEMISTRY--A EUROPEAN JOURNAL (2001), 7(4), 903-909, XP002237146 page 905: composé 9; Schème 1: produits; Schème 3: produits; composés 6,10a,10b,10c ---	1,4, 10-19
A	WO 99 24449 A (COUSINS RICHARD PETER CHARLES ;COX BRIAN (GB); GLAXO GROUP LTD (GB) 20 mai 1999 (1999-05-20) revendication 3; page 25, lignes 25-26; page 26, lignes 12-17; page 26, lignes 33-34; page 30, lignes 4-5; page 32, lignes 28-29; page 7, ligne 13 - page 10, ligne 20 ---	1,4, 10-19
A	WO 94 03480 A (ROBINSON RALPH PELTON ;PFIZER (US)) 17 février 1994 (1994-02-17) page 4, lignes 5-20 ---	1,4, 10-19
A	EP 0 354 323 A (AMERICAN CYANAMID CO) 14 février 1990 (1990-02-14) pages 22-23: composés 64-71; page 26: composés 81-84; page 3: lignes 1-5; revendications 8-12 ---	1,4, 10-19
A	WO 01 27099 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 19 avril 2001 (2001-04-19) page 12, lignes 13-14; page 13, lignes 2-4; revendication 26 -----	1,4, 10-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02330

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9924449	A 20-05-1999	AU 2048399 A		31-05-1999
		BR 9813976 A		26-09-2000
		CA 2309200 A1		20-05-1999
		CN 1285843 T		28-02-2001
		EE 200000285 A		15-08-2001
		WO 9924449 A2		20-05-1999
		EP 1030857 A2		30-08-2000
		HR 20000275 A1		31-12-2000
		HU 0004082 A2		28-04-2001
		JP 2001522857 T		20-11-2001
		NO 20002361 A		05-07-2000
		PL 340921 A1		12-03-2001
		SK 6722000 A3		18-01-2001
		TR 200002131 T2		22-01-2001
		US 6455510 B1		24-09-2002
		ZA 9810125 A		05-05-2000
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9403480	A 17-02-1994	AT 167872 T		15-07-1998
		CA 2139854 A1		17-02-1994
		DE 69319432 D1		06-08-1998
		DE 69319432 T2		29-10-1998
		DK 654041 T3		26-10-1998
		EP 0654041 A1		24-05-1995
		ES 2117133 T3		01-08-1998
		FI 933424 A		01-02-1994
		JP 7504686 T		25-05-1995
		JP 2602181 B2		23-04-1997
		WO 9403480 A1		17-02-1994
		US 5739279 A		14-04-1998
-----	-----	-----	-----	-----
EP 0354323	A 14-02-1990	EP 0354323 A2		14-02-1990
		JP 2124896 A		14-05-1990
		US 4968790 A		06-11-1990
-----	-----	-----	-----	-----
WO 0127099	A 19-04-2001	AU 7685600 A		23-04-2001
		BR 0014869 A		25-06-2002
		CA 2385732 A1		19-04-2001
		CN 1379769 T		13-11-2002
		CZ 20021037 A3		11-09-2002
		EP 1220849 A2		10-07-2002
		HU 0203746 A2		28-03-2003
		WO 0127099 A2		19-04-2001
		JP 2003511445 T		25-03-2003
		NO 20021736 A		12-04-2002
		TR 200201032 T2		21-08-2002
		US 6583174 B1		24-06-2003
		ZA 200202312 A		14-10-2002
-----	-----	-----	-----	-----